

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.

Please type a plus sign (+) inside this box -

+

Attorney Docket No.- 0250-821

First Inventor or Application Identifier  
Masayuki MORITA, Guo-bin LIU, Noriko YONETA

Title:  
METHOD FOR PRODUCING 2-ALKYL-4-ISOTHIAZOLINE-3-ONE

Express Mail Label No.

## UTILITY PATENT APPLICATION TRANSMITTAL

(Only for new nonprovisional applications under 37 CFR 1.53(b))

### APPLICATION ELEMENTS

See MPEP chapter 600 concerning utility patent application contents.

### ADDRESS TO:

Assistant Commissioner for Patents  
Box Patent Application  
Washington, DC 20231

1. ☒ Fee Transmittal Form (e.g., PTO/SB/17)  
(Submit an original, and a duplicate for fee processing)
2. ☒ Japanese Specification Total Pages [16]  
(preferred arrangement set forth below)
  - Descriptive title of the Invention
  - Cross References to Related Applications
  - Statement Regarding Fed sponsored R & D
  - Reference to Microfiche Appendix
  - Background of the Invention
  - Brief Summary of the Invention
  - Brief Description of the Drawings (if filed)
  - Detailed Description
  - Claim(s)
  - Abstract of the Disclosure
3. ☐ Drawing(s) (35 USC 113) (Figs. 1-4) Total Sheets [ ]
4. ☒ Oath or Declaration Total Pages [2]
  - a. ☒ Newly executed (original or copy)
  - b. ☐ Copy from a prior application (37 CFR 1.63(d))  
(for continuation/divisional with Box 17 completed)  
[Note Box 5 below]
  - i. ☐ **DELETION OF INVENTOR(S)**  
Signed statement attached deleting inventor(s) named in the prior application, see 37 CFR 1.63(d)(2) and 1.33(b).
5. ☐ Incorporation By Reference (useable if Box 4b is checked)  
The entire disclosure of the prior application, from which a copy of the oath or declaration is supplied under Box 4b, is considered to be part of the disclosure of the accompanying application and is hereby incorporated by reference therein.

6. ☐ Microfiche Computer Program (Appendix)
7. Nucleotide and/or Amino Acid Sequence Submission  
(if applicable, all necessary)
  - a. ☐ Computer Readable Copy
  - b. ☐ Paper Copy (identical to computer copy)
  - c. ☐ Statement verifying identity of above copies

### ACCOMPANYING APPLICATION PARTS

8. ☒ Assignment Papers (cover sheet & document(s))
9. ☐ 37 CFR 3.73(b) Statement ☐ Power of Attorney  
(when there is an assignee)
10. ☐ English Translation Document (if applicable)
11. ☐ Information Disclosure Statement ☐ Copies of IDS  
(IDS)/PTO-1449 Citations
12. ☐ Preliminary Amendment
13. ☒ Return Receipt Postcard (MPEP 503)  
(Should be specifically itemized)
14. ☐ \*Small Entity ☐ Statement filed in prior application,  
Statement(s) Status still proper and desired  
(PTO/SB/09-12)
15. ☒ Certified Copy of Japanese Priority Document  
No.: 11-369205 Filed December 27, 1999
16. ☐ Other:

\*A new statement is required to be entitled to pay small entity fees, except where one has been filed in a prior application and is being relied upon.

17. If a **CONTINUING APPLICATION**, check appropriate box, and supply the requisite information below and in a preliminary amendment:

☐ Continuation ☐ Divisional ☐ Continuation-in-part (CIP) of prior application No. \_\_\_\_\_  
Prior application information: Examiner: \_\_\_\_\_ Group/Art Unit: \_\_\_\_\_

### 18. CORRESPONDENCE ADDRESS

☒ Customer Number or Bar Code Label

Customer No. 22204

or ☐ Correspondence address below

(Insert Customer No. or Attach bar code label here)

Name: Donald R. Studebaker  
Firm: Nixon Peabody LLP  
Address: 8180 Greensboro Drive, Suite 800  
City: McLean State: VA  
Country: U.S.A. Telephone (703) 790-9110

Zip Code: 22102  
FAX (703) 883-0370

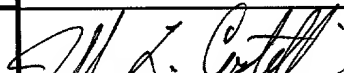
Name: Jeffrey L. Costellia

Registration No. 35,483

Signature

Date: September 20, 2000

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.

FEE TRANSMITTAL		Complete If Known																																																																																																																																																																																															
<i>Patent fees are subject to annual revision on October 1. These are the fees effective October 1, 1997. Small Entity payments must be supported by a small entity statement, otherwise large entity fees must be paid. See Forms PTO/SB/09-12.</i>		Application Number		Not Yet Assigned																																																																																																																																																																																													
		Filing Date		September 20, 2000																																																																																																																																																																																													
		First Named Inventor		Masayuki MORITA, Guo-bin LIU, Noriko YONETA																																																																																																																																																																																													
		Examiner Name		Not Yet Assigned																																																																																																																																																																																													
		Group Art Unit		Not Yet Assigned																																																																																																																																																																																													
TOTAL AMOUNT OF PAYMENT		\$730.00	Attorney Docket Number		2421-0034																																																																																																																																																																																												
METHOD OF PAYMENT (check one)		FEE CALCULATION (continued)																																																																																																																																																																																															
1. <input checked="" type="checkbox"/> The Commissioner is hereby authorized to charge indicated fees and credit any over payments to: Deposit Account No. 19-2380 Deposit Account Name: SIXBEY, FRIEDMAN, LEEDOM & FERGUSON, PC  <input checked="" type="checkbox"/> Charge Any Additional Fee Required Under 37 CFR 1.16 and 1.17 <input type="checkbox"/> Charge the Issue Fee Set in 37 CFR 1.18 at the Mailing of the Notice of Allowance  2. <input checked="" type="checkbox"/> Payment Enclosed: <input checked="" type="checkbox"/> Check <input type="checkbox"/> Money Order <input type="checkbox"/> Other		3. ADDITIONAL FEES																																																																																																																																																																																															
		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; font-size: 0.8em;"> <thead> <tr> <th colspan="2">Large Entity</th> <th colspan="2">Small Entity</th> <th rowspan="2">Fee Description</th> <th rowspan="2">Fee Paid</th> </tr> <tr> <th>Fee Code</th> <th>Fee (\$)</th> <th>Fee Code</th> <th>Fee (\$)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>105</td><td>130</td><td>205</td><td>65</td><td>Surcharge-late filing fee or oath</td><td></td></tr> <tr><td>127</td><td>50</td><td>227</td><td>25</td><td>Surcharge-late provisional filing fee or cover sheet</td><td></td></tr> <tr><td>139</td><td>130</td><td>139</td><td>130</td><td>Non-English specification</td><td></td></tr> <tr><td>147</td><td>2,520</td><td>147</td><td>2,520</td><td>For filing a request for reexamination</td><td></td></tr> <tr><td>112</td><td>920*</td><td>112</td><td>920*</td><td>Requesting publication of SIR prior to Examiner action</td><td></td></tr> <tr><td>113</td><td>1,840*</td><td>113</td><td>1,840*</td><td>Requesting publication of SIR after Examiner action</td><td></td></tr> <tr><td>115</td><td>110</td><td>215</td><td>55</td><td>Ext for reply within first month</td><td></td></tr> <tr><td>116</td><td>380</td><td>216</td><td>190</td><td>Ext for reply within second mth</td><td></td></tr> <tr><td>117</td><td>870</td><td>217</td><td>435</td><td>Ext for reply within third mth</td><td></td></tr> <tr><td>118</td><td>1,360</td><td>218</td><td>680</td><td>Ext for reply within fourth mth</td><td></td></tr> <tr><td>128</td><td>1,850</td><td>228</td><td>925</td><td>Ext for reply within fifth month</td><td></td></tr> <tr><td>119</td><td>300</td><td>219</td><td>150</td><td>Notice of Appeal</td><td></td></tr> <tr><td>120</td><td>300</td><td>220</td><td>150</td><td>Filing brief in support of appeal</td><td></td></tr> <tr><td>121</td><td>260</td><td>221</td><td>130</td><td>Request for Oral Hearing</td><td></td></tr> <tr><td>138</td><td>1,510</td><td>138</td><td>1,510</td><td>Petition to institute public use proceeding</td><td></td></tr> <tr><td>140</td><td>110</td><td>240</td><td>55</td><td>Petition to revive-unavoidable</td><td></td></tr> <tr><td>141</td><td>1,210</td><td>241</td><td>605</td><td>Petition to revive-unintentional</td><td></td></tr> <tr><td>142</td><td>1,210</td><td>242</td><td>605</td><td>Utility issue fee (or reissue)</td><td></td></tr> <tr><td>143</td><td>430</td><td>243</td><td>215</td><td>Design issue fee</td><td></td></tr> <tr><td>144</td><td>580</td><td>244</td><td>290</td><td>Plant issue fee</td><td></td></tr> <tr><td>122</td><td>130</td><td>122</td><td>130</td><td>Petitions to the Commissioner</td><td></td></tr> <tr><td>123</td><td>50</td><td>123</td><td>50</td><td>Petitions related to provisional applications</td><td></td></tr> <tr><td>126</td><td>240</td><td>126</td><td>240</td><td>Submission of IDS</td><td></td></tr> <tr><td>581</td><td>40</td><td>581</td><td>40</td><td>Recording each patent assignment per property (times number of properties)</td><td>40.00</td></tr> <tr><td>146</td><td>760</td><td>246</td><td>380</td><td>Filing a submission after final rejection (37 CFR 1.129(a))</td><td></td></tr> <tr><td>149</td><td>760</td><td>249</td><td>380</td><td>For each additional invention to be examined (37 CFR 1.129(b))</td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>Other _____</td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>Other _____</td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>*Reduced by Basic Filing Fee Paid</td><td></td></tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: right;">SUBTOTAL (1)</td> <td colspan="2"></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>				Large Entity		Small Entity		Fee Description	Fee Paid	Fee Code	Fee (\$)	Fee Code	Fee (\$)	105	130	205	65	Surcharge-late filing fee or oath		127	50	227	25	Surcharge-late provisional filing fee or cover sheet		139	130	139	130	Non-English specification		147	2,520	147	2,520	For filing a request for reexamination		112	920*	112	920*	Requesting publication of SIR prior to Examiner action		113	1,840*	113	1,840*	Requesting publication of SIR after Examiner action		115	110	215	55	Ext for reply within first month		116	380	216	190	Ext for reply within second mth		117	870	217	435	Ext for reply within third mth		118	1,360	218	680	Ext for reply within fourth mth		128	1,850	228	925	Ext for reply within fifth month		119	300	219	150	Notice of Appeal		120	300	220	150	Filing brief in support of appeal		121	260	221	130	Request for Oral Hearing		138	1,510	138	1,510	Petition to institute public use proceeding		140	110	240	55	Petition to revive-unavoidable		141	1,210	241	605	Petition to revive-unintentional		142	1,210	242	605	Utility issue fee (or reissue)		143	430	243	215	Design issue fee		144	580	244	290	Plant issue fee		122	130	122	130	Petitions to the Commissioner		123	50	123	50	Petitions related to provisional applications		126	240	126	240	Submission of IDS		581	40	581	40	Recording each patent assignment per property (times number of properties)	40.00	146	760	246	380	Filing a submission after final rejection (37 CFR 1.129(a))		149	760	249	380	For each additional invention to be examined (37 CFR 1.129(b))						Other _____						Other _____						*Reduced by Basic Filing Fee Paid		SUBTOTAL (1)			
Large Entity		Small Entity		Fee Description	Fee Paid																																																																																																																																																																																												
Fee Code	Fee (\$)	Fee Code	Fee (\$)																																																																																																																																																																																														
105	130	205	65	Surcharge-late filing fee or oath																																																																																																																																																																																													
127	50	227	25	Surcharge-late provisional filing fee or cover sheet																																																																																																																																																																																													
139	130	139	130	Non-English specification																																																																																																																																																																																													
147	2,520	147	2,520	For filing a request for reexamination																																																																																																																																																																																													
112	920*	112	920*	Requesting publication of SIR prior to Examiner action																																																																																																																																																																																													
113	1,840*	113	1,840*	Requesting publication of SIR after Examiner action																																																																																																																																																																																													
115	110	215	55	Ext for reply within first month																																																																																																																																																																																													
116	380	216	190	Ext for reply within second mth																																																																																																																																																																																													
117	870	217	435	Ext for reply within third mth																																																																																																																																																																																													
118	1,360	218	680	Ext for reply within fourth mth																																																																																																																																																																																													
128	1,850	228	925	Ext for reply within fifth month																																																																																																																																																																																													
119	300	219	150	Notice of Appeal																																																																																																																																																																																													
120	300	220	150	Filing brief in support of appeal																																																																																																																																																																																													
121	260	221	130	Request for Oral Hearing																																																																																																																																																																																													
138	1,510	138	1,510	Petition to institute public use proceeding																																																																																																																																																																																													
140	110	240	55	Petition to revive-unavoidable																																																																																																																																																																																													
141	1,210	241	605	Petition to revive-unintentional																																																																																																																																																																																													
142	1,210	242	605	Utility issue fee (or reissue)																																																																																																																																																																																													
143	430	243	215	Design issue fee																																																																																																																																																																																													
144	580	244	290	Plant issue fee																																																																																																																																																																																													
122	130	122	130	Petitions to the Commissioner																																																																																																																																																																																													
123	50	123	50	Petitions related to provisional applications																																																																																																																																																																																													
126	240	126	240	Submission of IDS																																																																																																																																																																																													
581	40	581	40	Recording each patent assignment per property (times number of properties)	40.00																																																																																																																																																																																												
146	760	246	380	Filing a submission after final rejection (37 CFR 1.129(a))																																																																																																																																																																																													
149	760	249	380	For each additional invention to be examined (37 CFR 1.129(b))																																																																																																																																																																																													
				Other _____																																																																																																																																																																																													
				Other _____																																																																																																																																																																																													
				*Reduced by Basic Filing Fee Paid																																																																																																																																																																																													
SUBTOTAL (1)																																																																																																																																																																																																	
FEE CALCULATION																																																																																																																																																																																																	
1. BASIC FILING FEE <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; font-size: 0.8em;"> <thead> <tr> <th colspan="2">Large Entity</th> <th colspan="2">Small Entity</th> <th rowspan="2">Fee Description</th> <th rowspan="2">Fee Paid</th> </tr> <tr> <th>Fee Code</th> <th>Fee (\$)</th> <th>Fee Code</th> <th>Fee (\$)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>101</td><td>750</td><td>201</td><td>380</td><td>Utility filing fee</td><td>[690.00]</td></tr> <tr><td>106</td><td>310</td><td>206</td><td>155</td><td>Design filing fee</td><td>[ ]</td></tr> <tr><td>107</td><td>480</td><td>207</td><td>240</td><td>Plant filing fee</td><td>[ ]</td></tr> <tr><td>108</td><td>760</td><td>208</td><td>380</td><td>Reissue filing fee</td><td>[ ]</td></tr> <tr><td>114</td><td>150</td><td>214</td><td>75</td><td>Provisional filing fee</td><td>[ ]</td></tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: right;">SUBTOTAL (1)</td> <td>\$690.00</td> </tr> </tbody> </table>		Large Entity		Small Entity		Fee Description	Fee Paid	Fee Code	Fee (\$)	Fee Code	Fee (\$)	101	750	201	380	Utility filing fee	[690.00]	106	310	206	155	Design filing fee	[ ]	107	480	207	240	Plant filing fee	[ ]	108	760	208	380	Reissue filing fee	[ ]	114	150	214	75	Provisional filing fee	[ ]	SUBTOTAL (1)					\$690.00																																																																																																																																																		
Large Entity		Small Entity		Fee Description	Fee Paid																																																																																																																																																																																												
Fee Code	Fee (\$)	Fee Code	Fee (\$)																																																																																																																																																																																														
101	750	201	380	Utility filing fee	[690.00]																																																																																																																																																																																												
106	310	206	155	Design filing fee	[ ]																																																																																																																																																																																												
107	480	207	240	Plant filing fee	[ ]																																																																																																																																																																																												
108	760	208	380	Reissue filing fee	[ ]																																																																																																																																																																																												
114	150	214	75	Provisional filing fee	[ ]																																																																																																																																																																																												
SUBTOTAL (1)					\$690.00																																																																																																																																																																																												
2. EXTRA CLAIM FEES <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; font-size: 0.8em;"> <thead> <tr> <th colspan="2">Large Entity</th> <th colspan="2">Small Entity</th> <th rowspan="2">Fee Description</th> <th rowspan="2">Fee Paid</th> </tr> <tr> <th>Fee Code</th> <th>Fee (\$)</th> <th>Fee Code</th> <th>Fee (\$)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>103</td><td>18</td><td>203</td><td>9</td><td>Claims in excess of 20</td><td></td></tr> <tr><td>102</td><td>78</td><td>202</td><td>39</td><td>Independent claims in excess of 3</td><td></td></tr> <tr><td>104</td><td>260</td><td>204</td><td>130</td><td>Multiple dependent claim</td><td></td></tr> <tr><td>109</td><td>78</td><td>209</td><td>39</td><td>**Reissue independent claims over original patent</td><td></td></tr> <tr><td>110</td><td>18</td><td>210</td><td>9</td><td>**Reissue claims in excess of 20 and over original patent</td><td></td></tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: right;">SUBTOTAL (2)</td> <td>[00]</td> </tr> </tbody> </table>		Large Entity		Small Entity		Fee Description	Fee Paid	Fee Code	Fee (\$)	Fee Code	Fee (\$)	103	18	203	9	Claims in excess of 20		102	78	202	39	Independent claims in excess of 3		104	260	204	130	Multiple dependent claim		109	78	209	39	**Reissue independent claims over original patent		110	18	210	9	**Reissue claims in excess of 20 and over original patent		SUBTOTAL (2)					[00]																																																																																																																																																		
Large Entity		Small Entity		Fee Description	Fee Paid																																																																																																																																																																																												
Fee Code	Fee (\$)	Fee Code	Fee (\$)																																																																																																																																																																																														
103	18	203	9	Claims in excess of 20																																																																																																																																																																																													
102	78	202	39	Independent claims in excess of 3																																																																																																																																																																																													
104	260	204	130	Multiple dependent claim																																																																																																																																																																																													
109	78	209	39	**Reissue independent claims over original patent																																																																																																																																																																																													
110	18	210	9	**Reissue claims in excess of 20 and over original patent																																																																																																																																																																																													
SUBTOTAL (2)					[00]																																																																																																																																																																																												
		SUBTOTAL (3)    \$ 40.00																																																																																																																																																																																															
SUBMITTED BY																																																																																																																																																																																																	
Typed or Printed Name    Jeffrey L. Costellia				Complete (if applicable) Reg. Number    35,483																																																																																																																																																																																													
Signature 				Date    Sept. 20, 2000 Deposit Account User ID    19-2380																																																																																																																																																																																													

Burden Hour Statement: This form is estimated to take 0.2 hours to complete. Time will vary depending upon the needs of the individual case. Any comments on the amount of time you are required to complete this form should be sent to the Chief Information Officer, Patent and Trademark Office, Washington, DC 20231. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Assistant Commissioner for Patents, Washington, DC 20231.

## METHOD FOR PRODUCING 2-ALKYL-4-ISOTHIAZOLINE-3-ONE

## BACKGROUND OF THE INVENTION

Field of the Invention

本発明は、工業用殺菌剤として有用な 2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類の製造方法に関するものである。

Description of the Prior Art

従来、イソチアゾリン-3-オン類の工業用殺菌剤は、2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類と 5-クロロ-2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類の混合物として使用されてきた。しかし、近年 5-クロロ-2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類の変異原性等が問題となったため、5-クロロ-2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類の含量が少ない、または全く含まれていない 2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類の需要が高まっている。

2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類の製造方法としては、いくつかの方法が開示されている。例えば、米国特許第 3 8 4 9 4 3 0 号、及びヨーロッパ特許第 9 5 9 0 7 号には、酢酸エチル溶媒中で N-アルキル-3-メルカプトプロピオンアミドを塩素化し、2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類と 5-クロロ-2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類の混合物を得ている。しかしながら、これらに記載されている製造方法は、5-クロロ-2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類の含量を抑える工夫はなされていない。

ヨーロッパ特許第 0 4 3 7 3 5 4 号には、2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類塩酸塩と 5-クロロ-2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類塩酸塩の混合物を、無水アンモニアで 5-クロロ-2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類塩酸塩だけを中和し、2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類を比較的高い純度で分離する方法が記載されている。しかし、この製造方法は操作が煩雑であり、依然として変異原性を起こすレベルの 5-クロロ-2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類が含まれている。また、これを除去しようとする、除去しようとする 5-クロロ-2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類の分だけ有意の得量の損失を生じる。

また、ヨーロッパ特許第0678510号では、2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類塩酸塩と5-クロロ-2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類塩酸塩の混合物を有機溶媒中で加熱し、2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類塩酸塩と5-クロロ-2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類塩酸塩の有機溶媒に対する溶解度の差を利用して、2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類塩酸塩を精製しているが、この方法によっても依然として変異原性を起こすレベルの5-クロロ-2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類が含まれており、2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類の得量の損失は避けられない。

上記のように、従来の製造方法は、製造段階において2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類を優先的に製造させるというのではなく、2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類と5-クロロ-2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類を含んだ混合物から、精製により2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類を得るというものであった。

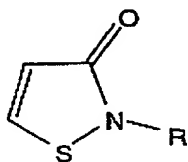
しかし、5-クロロ-2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類を完全に精製により取り除くことは困難であり、また、2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類の得量の損失となる。さらに精製工程が増えると製造操作が煩雑化する。従って、2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類を高純度かつ工業的に採算のあう収率で得るには、製造段階において5-クロロ-2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類の生成を極力抑えることにより、精製による得量ロスを少なくする方が好ましいと考えられる。

## SUMMARY OF THE INVENTION

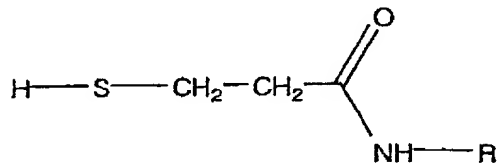
本発明は上記事情に鑑みなされたものであり、5-クロロ-2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類を含まないか、または含んでも変異原性を起こさないレベルであって、工業的に簡便かつ採算にあう収率で、高純度の2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類を得る方法を提供することを目的とするものである。

本発明者らは5-クロロ-2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類の生成を極力抑えた2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類の製造方法について鋭意検討を重ねた結果、反応に用いる溶媒種により、生成する2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類と5-クロロ-2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類との選択性が大きく変化するという予想されない事実を発見した。すなわち、反応に使用する溶媒の塩化水素の溶解度と、生成する2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類と5-クロロ-2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類の比に、相関関係があることを見だし本発明の完成に至ったものである。

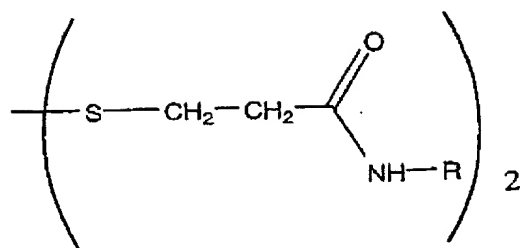
本発明の、一般式 (I I I)



(ただし、RはC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>のアルキル基またはアラルキル基)で表される2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類の製造方法は、塩化水素が不溶もしくは難溶である溶媒中で、一般式 (I)



(ただし、式中、Rは前記一般式 (I I I) と同義である) で表される化合物または一般式 (I I)



(ただし、式中、Rは前記一般式(I I I)と同義である)で表される化合物と、一般式(I)を用いた場合には一般式(I) 1モルに対してほぼ2モル当量、一般式(I I)を用いた場合には一般式(I I) 1モルに対してほぼ3モル当量の塩素化剤を反応させることからなることを特徴とするものである。

一般式(I)、一般式(I I)及び一般式(I I I)の式中Rは、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>のアルキル基またはアラルキル基であるが、工業的にはメチル基またはノルマルオクチル基であることが好ましい。

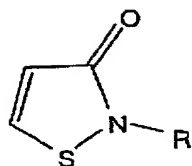
前記溶媒は、一般式(I)、一般式(I I)、一般式(I I I)および塩素化剤に不活性であることが好ましい。不活性とは、溶媒が、一般式(I)、一般式(I I)、一般式(I I I)および塩素化剤と反応しないことを意味する。

また、前記溶媒は塩化水素が不溶もしくは難溶であるが、具体的には常温常圧下における前記塩化水素の溶解度がモル分率で0.04以下であることが好ましく、より好ましくは0.03以下、さらには、0.02以下であることが好ましい。

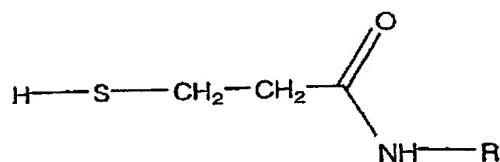
前記溶媒は、有機溶媒、特に、ハロゲン化脂肪族炭化水素類、ハロゲン化芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類より選択されることが好ましく、具体的には、ジクロロメタン、ジクロロエタン、トリクロロエタン、テトラクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、モノクロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、オクタンからなる群より選ばれた少なくとも1つであることが好ましい。

本発明の2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類の製造方法は、一般式(I)または一般式(I I)と前記塩素化剤との反応により生じる一般式(I I I)の塩酸塩を取り出し、前記塩酸塩が難溶であって、前記塩酸塩と反応しない溶媒で前記塩酸塩を洗浄する工程をさらに含むことが好ましい。

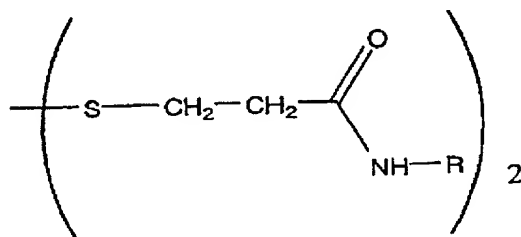
本発明の一般式 (I I I)



(ただし、RはC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>のアルキル基またはアラルキル基) で表される2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類の製造方法は、塩化水素が不溶もしくは難溶である溶媒中で、一般式 (I)



(ただし、式中、Rは一般式 (I I I) と同義である) で表される化合物または一般式 (I I)



(ただし、式中、Rは一般式 (I I I) と同義である) で表される化合物を、一般式 (I) を用いた場合には一般式 (I) 1モルに対してほぼ2モル当量、一般式 (I I) を用いた場合には一般式 (I I) 1モルに対してほぼ3モル当量の塩素化剤と反応させることとしたので、変異原性物質である5-クロロ-2-イソチアゾリン-3-オン類をほとんど含まず、2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類を高い選択性で得ることができる。

また、2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類を選択的に得ることができるので、従来の2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類の製造方法のように精製を繰り返す必要がなく、従って精製による得量の損失が極めて少ないため、経済的に有利である。

なお、常温常圧下における塩化水素の溶解度がモル分率で0.04以下である溶媒を用いることにより、上記効果を得ることができる。

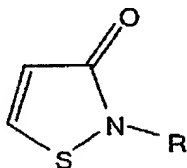
また、一般式(I)、一般式(II)、一般式(III)および塩素化剤に不活性である溶媒を用いることにより、副生物の生成をより効果的に抑えることが可能となる。

さらに、一般式(I)または一般式(II)と塩素化剤との反応により生じる一般式(III)の塩酸塩を、取り出し、この塩酸塩が難溶であって、塩酸塩と反応しない溶媒で塩酸塩を洗浄する工程を追加することにより、より高純度の2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類を製造することができる。

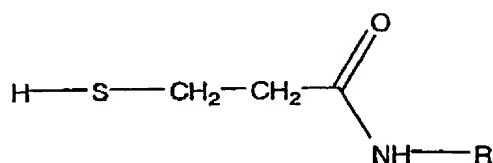


# DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

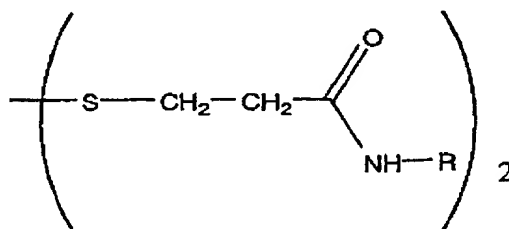
以下に、本発明の好ましい実施の形態について詳細に説明する。すなわち、本発明の、一般式 (I I I)



(ただし、RはC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>のアルキル基またはアラルキル基)で表される2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類の製造方法は、塩化水素が不溶もしくは難溶である溶媒中で、一般式 (I)



(ただし、式中、Rは前記一般式 (I I I) と同義である) で表される化合物または一般式 (I I)

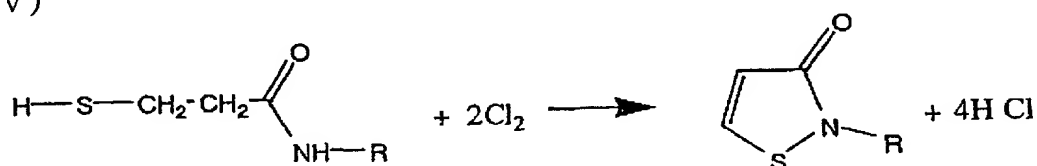


(ただし、式中、Rは前記一般式 (I I I) と同義である) で表される化合物と、塩素化剤を反応させるものである。

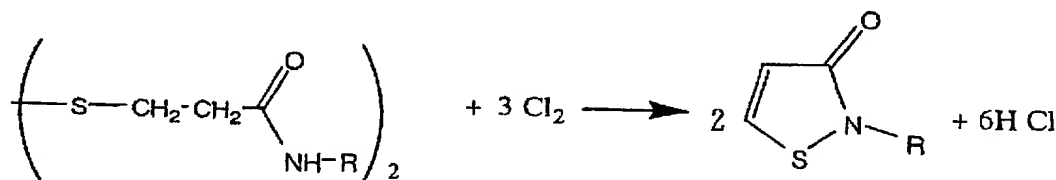
本反応に用いる一般式 (I) または一般式 (I I) で表される化合物の合成法は特に限定されないが、例えば対応するアルキルエステル類とアルキルあるいはアラルキルアミン類を無溶媒、または反応に不活性な有機溶媒中でアミド化することにより容易に得られる。一般式 (I) または一般式 (I I) で表される化合物は、再結晶や蒸留等で精製して本反応に用いても良いが、アミン類の残留分を極力抑えておけば、粗生成物でも充分本反応に使用することができる。

本反応に使用する塩素化剤は特に限定されず、例えば塩素ガス、塩化スルフリル等を用いる事ができるが、工業的には塩素ガスが最も好ましい。塩素化剤を必要以上に使用すると、5-クロロ-2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類が生成しやすくなるので、塩素化剤の使用量は、一般式(I)を用いた場合には一般式(I) 1モルに対してほぼ2モル当量、一般式(II)を用いた場合には一般式(II) 1モルに対してほぼ3モル当量の塩素化剤を用いることが好ましい。すなわち、下記の一般式(IV)および一般式(V)で示されるとおり、一般式(I)であれば1.8~2.5モル、好ましくは1.9~2.2モル、さらには2.0~2.1モル程度、一般式(II)であれば2.8~3.5モル、好ましくは2.9~3.2モル、さらには3.0~3.1モル程度用いることが好ましい。

一般式(IV)



一般式(V)



本反応で使用する溶媒は、塩化水素に不溶または難溶である溶媒を用いるが、塩化水素の溶解度が、モル分率値として0.04以下のものを用いることが好ましい。このモル分率値が小さい程、その溶媒には塩化水素が溶けにくい事を示しており、モル分率値が小さい程、5-クロロ-2-イソチアゾリン-3-オン類の生成を抑えることができる。このような溶媒としては、ハロゲン化脂肪族炭化水素類、ハロゲン化芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類があり、例えばジクロロメタン(0.013(1atm, 298.15K、以下同じ))、ジクロロエタン(0.038)、トリクロロエタン(0.031)、テトラクロロエタン(0.025)、クロロホルム(0.022)、四塩化炭素(0.013)、モノクロロベンゼン(0.0312)、ジクロロベンゼン(0.022)、ペンタン(0.005)、シクロヘキサン(0.015)、ヘキサン(0.011)、ヘプタン(0.015)、オクタン(0.016)等が好ましく、さらにはジク

[illegible]

反応中は上記の一般式（IV）および一般式（V）に示すように、塩化水素ガスが発生する。発生した塩化水素ガスは、一部はイソチアゾリンと塩酸塩を形成し、一部は溶媒中に溶解込み、一部は反応系外に放出される。この際溶媒中の塩化水素は、必要に応じて、加熱による留去、窒素ガスによる置換、減圧による留去等の操作で除去しても良い。

上述のように、本発明の製造方法により、5-クロロ-2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類の生成を抑え、2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類を選択的に得ることができるが、わずかに含まれる5-クロロ-2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類を除くには、反応で生成する2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類の塩酸塩を濾別などにより取り出し、この塩酸塩が難溶であって、かつ塩酸塩と反応しない任意の溶媒でこの塩を洗浄することが好ましい。なお、このような精製過程を追加しても、2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類の得量の損失はわずかである。

得られた 2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類塩酸塩は、水に分散し、塩基で中和した後に、2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類物と反応しない任意の有機溶媒によって抽出し、溶媒を留去することにより 2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類を得ることができる。中和に用いることができる塩基は特に限定されないが、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、あるいはトリエチルアミン、アンモニアなどの有機アミン類を用いることができ、このうち、工業的には炭酸ナトリウム等の無機塩基が取扱いやすさや経済性の観点から好ましい。なお、中和の温度は特に限定されないが、生成物の着色等を低減するためには 50℃以下であることが好ましい。

このようにして得られた2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類には5-

クロロ-2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類が0.5%以下または実質的に含有されておらず、変異原性を起こさない高純度品である。以下に実施例を示す。

#### (実施例1)

塩素吹き込み管、攪拌機、温度計、塩化カルシウム管付きのコンデンサーをセットした、2リットル四つ口フラスコに、N, N'-ジメチル-3, 3'-ジチオプロピオンアミド120g (0.508mol) とジクロロメタン480mlを入れ、攪拌しながら39~41°Cの温度範囲で塩素108g (1.523mol) を3時間15分かけて吹き込み、その後室温で一晩攪拌した。生成した結晶を吸引濾過で取り出し、さらにケ-キをジクロロメタンで洗浄した。得られた結晶を400mlの水に分散し、炭酸ナトリウムでpH7まで中和した。この溶液をジクロロメタンで抽出し、溶媒を留去し、淡褐色の結晶として2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンを90.12g得た(収率=77%)。

#### (実施例2)

反応の際に用いる溶媒を表1に示すようにシクロヘキサン(1atom 298.15Kにおけるモル分率0.015)とした以外は、実施例1と同様の条件で反応を行い、2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンを得た(収率=70%)。

#### (実施例3)

反応の際に用いる溶媒及び塩酸塩を洗浄する溶媒をともにクロロホルムとした以外は、実施例1と同様の条件で反応を行い、2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンを得た(収率=75%)。

#### (実施例4)

原料として、N, N'-ジノルマルオクチル-3, 3'-ジチオプロピオンアミドを用い、反応の際に用いる溶媒をジクロロメタン、塩酸塩を洗浄する溶媒をモノクロロベンゼンとした以外は、実施例1と同様の条件で反応を行い、2-ノルマルオクチル-4-イソチアゾリン-3-オンを得た(収率=71%)。

#### (実施例5)

反応の際に用いる溶媒をモノクロロベンゼンとした以外は、実施例4と同様の条件で反応を行い、2-ノルマルオクチル-4-イソチアゾリン-3-オンを得た(収率=71%)。

(実施例6)

反応の際に用いる溶媒をモノクロロベンゼンとジクロロベンゼンの混合溶媒とした以外は、実施例4と同様の条件で反応を行い、2-ノルマルオクチル-4-イソチアゾリン-3-オンを得た(収率=70%)。

(実施例7)

原料として、N, N'-ジベンジル-3, 3'-ジチオプロピオンアミドを用い、反応の際に用いる溶媒及び塩酸塩を洗浄する溶媒をモノクロロベンゼンとした以外は、実施例1と同様の条件で反応を行い、2-ベンジル-4-イソチアゾリン-3-オンを得た(収率=70%)。

(比較例)

用いる溶媒を酢酸エチルとした以外は実施例1と同様にして、2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンを得た(収率=51%)。

【表1】

	R	反応の際の溶媒	塩酸塩洗浄溶媒
実施例1	メチル基	ジクロロメタン (0.013)	ジクロロメタン
実施例2	メチル基	シクロヘキサン (0.015)	ジクロロメタン
実施例3	メチル基	クロロホルム (0.022)	クロロホルム
実施例4	ノルマルオクチル基	ジクロロメタン (0.013)	モノクロロベンゼン
実施例5	ノルマルオクチル基	モノクロロベンゼン (0.0312)	モノクロロベンゼン
実施例6	ノルマルオクチル基	モノクロロベンゼンと ジクロロメタンの混合溶媒 (0.025)	モノクロロベンゼン
実施例7	ベンジル基	モノクロロベンゼン (0.0312)	モノクロロベンゼン
比較例	メチル基	酢酸エチル (0.240)	酢酸エチル

表1中、反応の際の溶媒の括弧内の数値は、常温常圧下における塩化水素の溶解度をモル分率で表したものである。実施例1から7及び比較例で得られた結晶の純度を高速液体クロマトグラフィーで分析し、変異原性(Ames)テストに供した。結果を表2に示す。Amesテスト中、+は人体などに悪影響を及ぼす陽性を意味し、-は人体に悪影響のない陰性を示す。

【表 2】

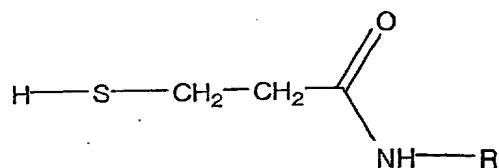
	2-アルキル-4-イソチアゾリン -3-オン類(%)	5-クロロ-2-アルキル-4- イソチアゾリン-3-オン類(%)	Amesテスト
実施例 1	> 99.9	< 0.1	—
実施例 2	> 99.5	< 0.5	—
実施例 3	> 99.0	< 1.0	—
実施例 4	> 99.9	< 0.1	—
実施例 5	> 99.9	< 0.1	—
実施例 6	> 99.9	< 0.1	—
実施例 7	> 99.9	< 0.1	—
比較例	47	53	+

表 2 から明らかなように、本発明の 2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類の製造方法は、変異原性物質である 5-クロロ-2-イソチアゾリン-3-オン類をほとんど含まず、かなり高い選択性で、2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類を得ることができた。また、Ames テストにおいても全ての実施例において陰性であった。

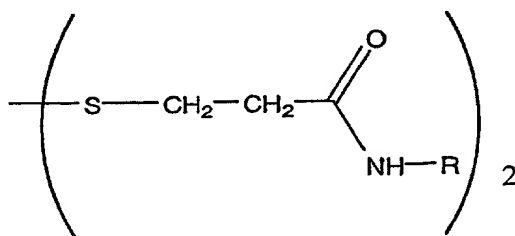
なお、本実施例では、2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類の塩酸塩を濾過により取り出し、この塩酸塩を洗浄して高純度の 2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類を得たが、塩酸塩を洗浄しなくても、本発明の反応自体がかなり高い選択性をもっているため、十分に高純度の 2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類を得ることが可能である。

What is claimed is:

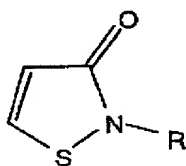
1. 塩化水素が不溶もしくは難溶である溶媒中で、一般式 (I)



(ただし、RはC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>のアルキル基またはアラルキル基)で表される化合物または一般式 (II)



(ただし、式中、Rは一般式 (I) と同義である) で表される化合物を、一般式 (I) を用いた場合には一般式 (I) 1モルに対してほぼ2モル当量、一般式 (II) を用いた場合には一般式 (II) 1モルに対してほぼ3モル当量の塩素化剤と反応させることからなる一般式 (III)



(ただし、式中、Rは一般式 (I) と同義である) で表される2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類の製造方法。

2. 前記溶媒が、有機溶媒であることを特徴とする請求項1記載の2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類の製造方法。

3. 前記有機溶媒が、ハロゲン化脂肪族炭化水素類、ハロゲン化芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類より選択されることを特徴とする請求項2記載の2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類の製造方法。

General Information		Demographics		Clinical History		Physical Examination		Laboratory Studies		Imaging Studies		Treatment		Outcome			
Item	Value	Item	Value	Item	Value	Item	Value	Item	Value	Item	Value	Item	Value	Item	Value		
Age	45	Sex	Male	Chief Complaint	Headache	Location	Right side	Duration	3 days	Severity	7/10	Associated Symptoms	Nausea	Yes	Frequency	3 times	
Weight	180	Height	70	Medical History	Hypertension	Medications	Lisinopril	Smoking	Yes	Quantity	1 pack	Alcohol	Yes	Quantity	2 glasses	Family History	Stroke
BMI	27.5	BP	140/90	Current Medications	Lisinopril	Side Effects	Dizziness	Exercise	Yes	Frequency	3 times	Stress	Yes	Level	High	Genetics	Stroke
Heart Rate	72	Respiratory	Normal	Previous Surgeries	None	Allergies	Penicillin	Diagnosis	Migraine	ICD-9	310.01	Prognosis	Good	Follow-up	1 month	Notes	Headache resolved after treatment.
Temperature	98.6	Neurological	Normal	Referral Source	Primary Care	Referral Date	10/10/2023	Referral Reason	Headache	Referral Physician	Dr. Smith	Referral Status	Completed	Referral Date	10/10/2023	Referral Reason	Headache
SpO2	98%	Referral Source	Primary Care	Referral Date	10/10/2023	Referral Reason	Headache	Referral Physician	Dr. Smith	Referral Status	Completed	Referral Date	10/10/2023	Referral Reason	Headache	Referral Physician	Dr. Smith
Referral Source	Primary Care	Referral Date	10/10/2023	Referral Reason	Headache	Referral Physician	Dr. Smith	Referral Status	Completed	Referral Date	10/10/2023	Referral Reason	Headache	Referral Physician	Dr. Smith	Referral Status	Completed

6. 前記溶媒が、有機溶媒であることを特徴とする請求項5記載の2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類の製造方法。

8. 前記溶媒が、ジクロロメタン、ジクロロエタン、トリクロロエタン、テトラクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、モノクロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、オクタンからなる群より選ばれた少なくとも1つであることを特徴とする請求項7記載の2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類の製造方法。

10. 前記溶媒が、有機溶媒であることを特徴とする請求項9記載の2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類の製造方法。

12. 前記溶媒が、ジクロロメタン、ジクロロエタン、トリクロロエタン、テトラクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、モノクロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、オクタンからなる群より選ばれた少な



くとも1つであることを特徴とする請求項1記載の2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類の製造方法。

13. 前記溶媒が、一般式(I)、一般式(II)、一般式(III)および塩素化剤に不活性であり、前記溶媒に対する、常温常圧下における前記塩化水素の溶解度がモル分率で0.04以下であることを特徴とする請求項1記載の2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類の製造方法。

14. 前記溶媒が、有機溶媒であることを特徴とする請求項13記載の2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類の製造方法。

15. 前記有機溶媒が、ハロゲン化脂肪族炭化水素類、ハロゲン化芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類より選択されることを特徴とする請求項14記載の2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類の製造方法。

16. 前記溶媒が、ジクロロメタン、ジクロロエタン、トリクロロエタン、テトラクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、モノクロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ペントタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、オクタンからなる群より選ばれた少なくとも1つであることを特徴とする請求項15記載の2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類の製造方法。

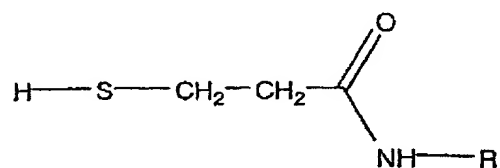
17. 前記Rがメチル基であることを特徴とする請求項1から16いずれか1項記載の2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類の製造方法。

18. 前記Rがノルマルオクチル基であることを特徴とする請求項1から16いずれか1項記載の2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類の製造方法。

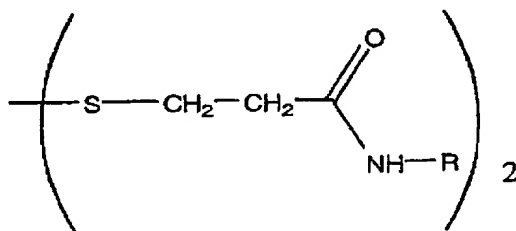
19. 一般式(I)または一般式(II)と前記塩素化剤との反応により生じる一般式(III)の塩酸塩を、取り出し、前記塩酸塩が難溶であって、前記塩酸塩と反応しない溶媒で前記塩酸塩を洗浄する工程をさらに含むことを特徴とする請求項1記載の2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類の製造方法。

# ABSTRACT OF THE DISCLOSURE

5-クロロ-2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類を含まない高純度の2-アルキル-4-イソチアゾリン-3-オン類を得るために、塩化水素が不溶もしくは難溶である溶媒中で、一般式 (I)



(ただし、RはC<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>のアルキル基またはアラルキル基) で表される化合物または一般式 (II)



で表される化合物と、塩素化剤を反応させる。

## Declaration and Power of Attorney For Patent Application

## 特許出願宣言書及び委任状

## Japanese Language Declaration

## 日本語宣言書

下記の氏名の発明者として、私は以下の通り宣言します。

As a below named inventor, I hereby declare that:

Masayuki Morita, Guo-bin Liu and  
Noriko Yoneta

私の住所、私書箱、国籍は下記の私の氏名の後に記載された通りです。

My residence, post office address and citizenship are as  
stated next to my name. c/o Chemicrea Inc., 2F,

Nisshin Nihonbashi Bldg., 10-18, Tomizawa-cho,  
Nihonbashi, Chuo-ku, Tokyo, Japan

下記の名称の発明に関して請求範囲に記載され、特許出願している発明内容について、私が最初かつ唯一の発明者（下記の氏名が一つの場合）もしくは最初かつ共同発明者であると（下記の名称が複数の場合）信じています。

I believe I am the original, first and sole inventor (if only one name is listed below) or an original, first and joint inventor (if plural names are listed below) of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought on the invention entitled

"METHOD FOR PRODUCING 2-ALKYL-4-

ISOTHIAZOLINE-3-ONE"

上記発明の明細書（下記の欄で×印がついていない場合は、本書に添付）は、

The specification of which is attached hereto unless the following box is checked:

☐ 月 日に提出され、米国出願番号または特許協定条約国際出願番号を \_\_\_\_\_ とし、  
（該当する場合） \_\_\_\_\_ に訂正されました。

☐ was filed on \_\_\_\_\_  
as United States Application Number or  
PCT International Application Number  
\_\_\_\_\_ and was amended on  
\_\_\_\_\_ (if applicable).

私は、特許請求範囲を含む上記訂正後の明細書を検討し、内容を理解していることをここに表明します。

I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above identified specification, including the claims, as amended by any amendment referred to above.

私は、連邦規則法典第 37 編第 1 条 56 項に定義されたとおり、特許資格の有無について重要な情報を開示する義務があることを認めます。

I acknowledge the duty to disclose information which is material to patentability as defined in Title 37, Code of Federal Regulations, Section 1.56.

000260 "T849960

**Language Declaration**  
(日本語宣言書)

私は、米国法典第 35 編 119 条(a)-(d)項又は 365 条(b)項に基き下記、米国以外の国の少なくとも一カ国を指定している特許協力条約 365(a)項に基く国際出願、又は外国での特許出願もしくは発明者証の出願についての外国優先権をここに主張するとともに、優先権を主張している、本出願の前に出願された特許または発明者証の外国出願を以下に、枠内をマークすることで、示しています。

I hereby claim foreign priority under Title 35, United States Code, Section 119(a)-(d) or 365(b) of any foreign application(s) for patent or inventor's certificate, or 365(a) of any PCT International application which designated at least one country other than the United States, listed below and have also identified below, by checking the box, any foreign application for patent or inventor's certificate, or PCT International application having a filing date before that of the application on which priority is claimed.

**Prior Foreign Application(s)**

## 外国での先行出願

(patent) 369205/1999

(Number)  
(番号)

Japan

(Country)  
(国名)

27/12/1999

(Day/Month/Year Filed)  
(出願年月日)

☐

(Number)  
(番号)

(Country)  
(国名)

(Day/Month/Year Filed)  
(出願年月日)

7

(Number)  
(番号)

(Country)  
(国名)

(Day/Month/Year Filed)  
(出願年月日)

5

私は、第 35 編米国法典 119 条(e)項に基いて下記の米国特許出願規定に記載された権利をここに主張いたします。

I hereby claim the benefit under Title 35, United States Code, Section 119(e) of any United States provisional application(s) listed below.

(Application No.)  
(出願番号)

(Filing Date)  
(出願日)

(Application No.)  
(出願番号)

(Filing Date)  
(出題日)

私は、下記の米国法典第 35 編 120 条に基いて下記の米  
国特許出願に記載された権利、又は米国を指定している特  
許協力条約 365 条(c)に基く権利をここに主張します。また、  
本出願の各請求範囲の内容が米国法典第 35 編 112 条第 1  
項又は特許協力条約で規定された方法で先行する米国特許  
出願に開示されていない限り、その先行米国出願提出日以  
降で本出願書の日本国内または特許協力条約国際提出日ま  
での期間中に入手された、連邦規制法典第 37 編 1 条 56 項  
で定義された特許資格の有無に関する重要な情報について  
開示義務があることを認識しています。

I hereby claim the benefit under Title 35, United States Code, Section 120 of any United States application(s), or 365(c) of any PCT International application designating the United States, listed below and, insofar as the subject matter of each of the claims of this application is not disclosed in the prior United States or PCT International application in the manner provided by the first paragraph of Title 35, United States Code Section 112, I acknowledge the duty to disclose information which is material to patentability as defined in Title 37, Code of Federal Regulations, Section 1.56 which became available between the filing date of the prior application and the national or PCT International filing date of application.

(Application No.)  
... (出願番号)

(Filing Date)  
(出願日)

(Status: Patented, Pending, Abandoned)  
(現況: 特許許可済、継続中、放棄済)

# Japanese Language Declaration

(日本語宣言書)

委任状: 私は下記の発明者として、本出願に関する一切の手続きを米特許商標局に対して遂行する弁護士または代理人として、下記の者を指名いたします。(弁護士、または代理人の氏名及び登録番号を明記のこと)

POWER OF ATTORNEY: As a named inventor, I hereby appoint the following attorney(s) and/or agent(s) to prosecute this application and transact all business in the Patent and Trademark Office connected therewith (list name and registration number).

Daniel W. Sixbey, (Reg. No. 20,932)  
Charles M. Leedom, Jr. (Reg. No. 26,477)  
David S. Safran (Reg. No. 27,997)  
Donald R. Studebaker (Reg. No. 32,815)  
Tim L. Brackett (Reg. No. 36,092)  
Frank P. Presta (Reg. No. 19,828)  
Robert M. Schulman (Reg. No. 31,196)  
Lawrence D. Eisen (Reg. No. 41,009)

Stuart J. Friedman (Reg. No. 24,312)  
Gerald J. Ferguson, Jr. (Reg. No. 23,016)  
Thomas W. Cole (Reg. No. 28,290)  
Jeffrey L. Costellia (Reg. No. 35,483)  
Eric J. Robinson (Reg. No. 38,285)  
Joseph S. Presta (Reg. No. 35,329)  
Thomas M. Blasey (Reg. No. 33,475)  
Daniel S. Song (Reg. No. 43,143)

ここに署名する者は、この申請に関して米国特許商標局においてなされるべき如何なる行動に関しても、ここに指名された米国弁護士または代理人が、米国弁護士または代理人とここに署名した者との間で直接の連絡を取ることにし、  
からの指示を受け入れてそれに従う権限を与える。指示を出す人物に変更がある場合は、ここに指名された米国弁護士または代理人は、ここに署名した者からその旨通知を受ける。

The undersigned hereby authorizes any U. S. attorney or agent named herein to accept and follow instructions from \_\_\_\_\_ as to any action to be taken in the Patent and Trademark Office regarding this application without direct communication between the U. S. attorney or agent and the undersigned. In the event of a change in the persons from whom instructions may be taken, the U. S. attorneys or agents named herein will be so notified by the undersigned.

書類送付先

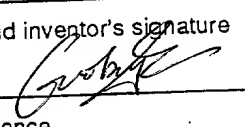
Send Correspondence to:

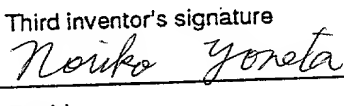
Sixbey, Friedman, Leedom & Ferguson  
8180 Greensboro Dr., Suite 800  
McLean, VA 22102

直接電話連絡先: (名前及び電話番号)

Direct Telephone Calls to: (name and telephone number)

唯一または第一発明者名	Full name of sole or first inventor Masayuki Morita		
発明者の署名	日付	Inventor's signature <i>Masayuki Morita</i>	Date September 4, 2000
住所	Residence Tokyo, Japan		
国籍	Citizenship Japan		
私書箱	Post Office Address c/o Chemicrea Inc., 2F, Nisshin Nihonbashi Bldg., 10-18, Tomizawa-cho, Nihonbashi, Chuo-ku, Tokyo, Japan		

第二共同発明者名	Full name of second joint inventor, if any Guo-bin Liu		
第二共同発明者の署名	日付	Second inventor's signature 	Date September 4, 2000
住所	Residence Tokyo, Japan		
国籍	Citizenship Japan		
私書箱	Post Office Address c/o Chemicrea Inc., 2F, Nisshin Nihonbashi Bldg., 10-18, Tomizawa-cho, Nihonbashi, Chuo-ku, Tokyo, Japan		

第三共同発明者名	Full name of third joint inventor, if any Noriko Yoneta		
第三共同発明者の署名	日付	Third inventor's signature 	Date September 4, 2000
住所	Residence Tokyo, Japan		
国籍	Citizenship Japan		
私書箱	Post Office Address c/o Chemicrea Inc., 2F, Nisshin Nihonbashi Bldg., 10-18, Tomizawa-cho, Nihonbashi, Chuo-ku, Tokyo, Japan		

第四共同発明者名	Full name of fourth joint inventor, if any		
第四共同発明者の署名	日付	Fourth inventor's signature	Date
住所	Residence		
国籍	Citizenship		
私書箱	Post Office Address		

000260 T030360